



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison de la morbi-mortalité après transplantation combinée
foie–rein préemptive versus non préemptive**

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin à 14 heures
au Pôle Recherche
Par Sébastien Perez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Noël Christian

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Boleslawski Emmanuel

Monsieur le Docteur Lassailly Guillaume

Madame le Docteur Canva Valérie

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Dharancy Sébastien

Liste des abréviations

ATG	Immunoglobulines polyclonales anti lymphocytaire
CMV	Cytomégalovirus
CNI	Inhibiteur de la calcineurine
eDFG	Estimation du débit de filtration glomérulaire
GFR	Greffe combinée foie-rein
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
MPA	Mycophenolate mofétil
OPTN	Organ Procurement and transplantation network
PFLA	Pneumopathie franche lobaire aigue
TH	Transplantation hépatique
UNOS	United network for organ sharing

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes	4
Caractéristiques de l'étude.....	4
Patients	4
Critères de jugement.....	4
Analyse statistique	5
Résultats	6
Caractéristiques des patients	6
Données opératoires et complications post-opératoires	7
Analyse de la morbi-mortalité à 12 mois	7
Analyse de la survie patient/greffon	8
Analyse de la reprise de la fonction rénale	9
Discussion	22
Conclusion	24
Références bibliographiques	25

RESUME

Contexte : La transplantation combinée foie-rein (GFR) est indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale devant bénéficier d'une transplantation hépatique. La transplantation rénale préemptive (avant dialyse) est associée à une amélioration de la survie du greffon et du malade en comparaison du cadre non préemptif. La GFR préemptive pourrait apporter des avantages : diminuer la morbi-mortalité liée à la dialyse, le risque de rejet, améliorer la qualité de vie. Aucune donnée n'est disponible concernant l'intérêt de la GFR préemptive.

Objectif : Comparer les caractéristiques des patients, la morbi-mortalité per-, post-opératoire et la survie malade/greffon (rénal et hépatique) pour les deux stratégies.

Matériels et méthodes : Les patients étaient transplantés combinés foie/rein entre 01/01/1987 et 15/12/2014 et devaient être porteurs d'une cirrhose et d'une néphropathie chronique. Les variables étaient recueillies de façon rétrospective. Les deux groupes (préemptif et non préemptif) étaient comparés sur leurs caractéristiques à la transplantation, sur les éléments per- et post-opératoires. La survie sans perte du greffon rénale était étudiée à 1 an.

Résultats : L'étude incluait 28 patients transplantés foie/rein repartis en deux groupes dont 11 patients préemptifs et 17 non préemptifs. Les principales caractéristiques des patients des 2 groupes étaient similaires excepté pour les paramètres biologiques rénaux (eDFG, créatinine). La morbi-mortalité per- et post-opératoire et la survie patient et greffon à 1 an étaient identiques dans les 2 groupes. Après restauration de la fonction rénale jusque M6 dans les 2 groupes, l'eDFG diminuait significativement dans le groupe préemptif entre M6 et M12.

Conclusion : Dans notre étude, le caractère préemptif de la GFR n'apporte pas de bénéfice sur la morbi-mortalité post-transplantation. Ce constat pourrait faire revoir la politique d'allocation des greffons en particulier concernant l'adjonction d'un greffon rénal chez les cirrhotiques présentant une défaillance rénale chronique sans suppléance rénale.

INTRODUCTION

La transplantation combinée de deux organes reste marginale en France et ne représentait que 2% (151 greffes combinées) des 5357 transplantations d'organes solides effectuées en 2014. 42% de ces transplantations sont des greffes combinées foie–rein (GFR). Les GFR constituent 5% de l'activité de greffe hépatique (63/1280) selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine (rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France en 2014).

Il existe, schématiquement, deux principales indications: 1) soit l'indication correspond à une atteinte simultanée des 2 organes par une seule et même maladie (ex : hyperoxalurie primitive de type 1, polykystose hépatorénale), 2) soit l'indication repose sur une insuffisance hépatique terminale cirrhotique associée à une maladie rénale chronique compliquée d'une défaillance rénale non réversible. Dans le contexte de cirrhose avec insuffisance rénale chronique justifiant d'une suppléance ou non, les causes de néphropathie sont nombreuses. Selon l'OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network), les étiologies les plus fréquentes étaient le diabète (16% des cas), la néphropathie glomérulaire (12% des cas), les causes tubulo-interstitielles et vasculaires (11% des cas) (1). Enfin, certaines indications de re-transplantation hépatique justifient d'une GFR en raison d'une insuffisance rénale chronique par néphrotoxicité chronique des anticalcineurines (2).

La GFR apporte un avantage immunologique par rapport à la greffe hépatique éventuellement suivie d'une greffe rénale avec une diminution de l'incidence du rejet du greffon rénal. Dans une étude rétrospective à partir du registre américain UNOS (United Network for Organ Sharing) (3) incluant 2327 GFR, on ne mettait pas en évidence de différence significative en terme de mortalité par rapport la transplantation hépatique isolée (74 vs 75% à 5 ans). La survie des greffons rénaux à 1,3 et 5 ans étaient respectivement à 88 %, 80% et 77% (4).

La transplantation rénale avant la mise en dialyse (préemptive) comporte de nombreux avantages en terme de qualité de vie et de réduction du risque cardiovasculaire et de la morbidité globale (5,6). Selon les données de l'Agence de la Biomédecine, en 2014, 16% des premières greffes rénales ont été réalisées de façon préemptive mais cette modalité atteignait 37% lorsque le greffon était issu d'un donneur vivant. La GFR préemptive pourrait apporter de nombreux avantages :

diminuer la morbi-mortalité liée à la dialyse, améliorer la qualité de vie du malade et diminuer la gravité de la maladie chronique rénale. A ce jour aucune donnée n'est disponible concernant l'intérêt de la transplantation CFR préemptive.

Les objectifs de l'étude étaient

1. Décrire et analyser l'activité de transplantation GFR sur notre centre
2. Comparer les caractéristiques des transplantations GFR préemptive versus non préemptive
3. Comparer la morbi-mortalité péri-opératoire
4. Décrire la survie patient et greffon
5. Déterminer les facteurs prédictifs de morbi-mortalité de la transplantation GFR préemptive

MATERIELS ET METHODES

Caractéristiques de l'étude

Etude contrôlée rétrospective réalisée dans les services des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition (Professeur P Mathurin) et de chirurgie digestive et de transplantation (Professeur FR Pruvot) de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

Patients

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : 1) patients transplantés combinés foie-rein adultes entre 01/01/1987 et le 15/12/2014. Les critères d'exclusion étaient : 1) une absence de cirrhose, 2) la présence d'une polykystose hépatorénale, 3) la présence d'une hyperoxalurie primitive de type 1.

Les données des greffes combinées foie/rein ont été recueillies à partir d'une extraction des données du registre Cristal de l'Agence de la Biomédecine.

Les patients étaient répartis dans deux groupes selon le caractère préemptif ou non de la transplantation rénale. L'étiologie des cirrhoses et des néphropathies chroniques ont été récupérées à partir des archives des dossiers médicaux sur site et des données de l'Agence de la Biomédecine. Le schéma d'immunosuppression a été recueilli sur la première année qui suit la greffe en prenant en compte les posologies et de la présence ou non d'un traitement par anticorps anti-lymphocytaire au moment de l'induction immunosuppressive.

Critères de jugement

Nous avons évalué : 1) l'activité de transplantation GFR pour cirrhose sur notre centre, 2) la comparaison des caractéristiques des transplantations GFR préemptives versus non préemptives, 3) la survie patient et des deux greffons dans les deux groupes préemptif et non préemptif, 4) la morbi-mortalité en comparant celle des 2

groupes, 5) les facteurs prédictifs de morbi-mortalité de la transplantation GFR préemptive.

Analyse statistique

Les variables suivantes étaient collectées à l'inclusion de façon rétrospective : l'âge, l'IMC du patient à la greffe, le sexe, la présence ou non de dialyse (avec durée totale de dialyse pré greffe), le statut CMV du receveur et du donneur. Il était aussi déterminé l'âge et l'IMC du donneur. Les paramètres biologiques ont été recueillis rétrospectivement avant et après la greffe. Avant la transplantation, les données récupérées comportent la bilirubine totale, le Taux de Prothrombine (TP), l'albumine, le score de Child ainsi que le MELD à l'inscription à la greffe, la créatininémie et l'estimation du débit de filtration rénale (eDFG) calculé à partir de la formule du CKD-EPI. Après la transplantation, le suivi a été placé à 1 an avec obtention des créatininémies sériques à M3, M6, M12 avec eDFG M3, M6 et M12. Les données opératoires ont été aussi obtenues rétrospectivement : temps d'ischémie froide foie, rein (en minutes) et temps total pour le rein, nombre de culots globulaires lors de la chirurgie, nombre de concentrés plaquettaires, la présence ou non d'une reprise chirurgicale. Le post opératoire comporte les données suivantes : durée totale d'hospitalisation, durée de reprise de diurèse et nécessité ou non d'une hémodialyse post opératoire, la présence ou non d'un sepsis clinique durant le séjour et la notion d'une maladie à CMV (primo-infection ou réactivation) à 1 an. L'étude de la fonction rénale a été réalisée par le suivi des paramètres suivants : les créatininémies sériques/DFG sur la première année suivant la greffe en le couplant à la présence d'évènements majeurs sur le greffon (rejet aigu/rejet chronique). L'analyse statistique reposait sur des tests du Chi-square et Mann-Whitney pour comparer les variables qualitatives et quantitatives. La survie sans perte de greffon (rénal ou hépatique) a été étudiée à 12 mois. Les patients vivants avec greffons fonctionnels étaient codés zéro et 1 en cas de décès ou de perte de greffon. En analyse univariée, la survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée par le test du log-rank. Les survies étaient exprimées en pourcentage \pm SE. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel NCSS 4.0 2001. Pour l'ensemble des comparaisons testées, les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05.

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Sur un total de 43 GFR réalisées sur notre centre depuis 1987, 28 patients répondant aux critères de sélection étaient inclus dans l'étude et répartis en deux groupes soit préemptif (n=11) soit non préemptif (n=17) (Fig 1). Les principales caractéristiques de nos deux groupes, GFR préemptive versus non préemptive sont présentées dans le tableau I. Brièvement, les 2 groupes étaient similaires pour la plupart des variables cliniques (âge, sexe, IMC, groupe sanguin, $p=ns$). L'IMC médian à la transplantation était de 23,5 kg/m². Un antécédent de transplantation hépatique était noté dans 1 cas dans le groupe préemptif et 4 dans le groupe non préemptif. La répartition des scores de Child était également similaire entre les deux groupes (groupe préemptif : Child A/B/C, 2/7/2 ; groupe non préemptif Child A/B/C, 7/7/3). En revanche, comme attendu on mettait en évidence un MELD médian significativement plus élevé dans le groupe non préemptif par rapport au groupe préemptif (MELD médian 25 versus 18, $p=0,042$).

En raison des modalités de définition des 2 groupes de patients, les variables biologiques rénales (créatinine, eDFG) étaient différentes. Dans le groupe préemptif, le taux de créatinine était à 25,3 mg/L versus 50,9 mg/l dans le groupe non préemptif ($p=0,009$) et le DFG estimé donnait la même différence avec une valeur de 34,8 mL/min dans le groupe préemptif versus 19,3 mL/min dans le groupe non préemptif ($p=0,009$).

Dans le groupe préemptif, les principales indications de transplantation hépatique (tableau IIa) étaient une cirrhose alcoolique (7/11, 64%) et un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose (CHC) (2/11,18%) alors que dans le groupe non préemptif les principales indications étaient la cirrhose alcoolique (5/17,29%) et la re-transplantation (4/17, 24%) ($p=ns$). Il existait une différence significative sur la variable « alcool » entre le groupe préemptif et non préemptif ($p=0,007$). Sur le plan de la néphropathie (tableau IIb), les étiologies étaient dans le groupe préemptif une néphropathie à IgA (5/11, 45%), une origine vasculaire (2/11, 18%) et tubulo-

interstitielle (2/11, 18%). Dans le groupe curatif dialysé, les étiologies étaient une néphropathie à IgA (9/17, 53%), une origine diabétique (2/17, 12%) et une toxicité des anticalcineurines (2/17, 12%) ($p=ns$).

Données opératoires et complications post-opératoires

Les données opératoires et postopératoires sont présentées dans le tableau III. Les données opératoires comportaient les temps d'ischémie des organes transplantés ainsi que les besoins transfusionnels. Pour les temps d'ischémie froide et totale hépatique et rénale, on ne mettait pas en évidence de différence significative entre les deux groupes. Le nombre de culots globulaires et plaquettaires transfusés en per-opératoire était respectivement de $7,5\pm 5,1$ et $1,4\pm 1,2$ dans le groupe préemptif contre $8,9\pm 4,5$ et $1\pm 0,2$ dans le groupe non préemptif ($p=ns$).

Les complications post opératoires prenaient en compte l'ensemble des évènements pendant le séjour hospitaliser post greffe (infectieux, complications chirurgicales) hors dysfonction rénale analysée de façon indépendante. Sur le plan chirurgical, 4 patients sur 11 (36%) ont bénéficié d'une reprise chirurgicale pendant l'hospitalisation dans le groupe préemptif et 7 patients sur 17 (41%) dans le groupe non préemptifs ($p=ns$). Dans le groupe préemptif, la durée médiane de séjour était de 19 jours (IC95%: 16-30) contre 30 jours (IC95%: 25-35) pour le groupe non préemptif ($p=0,003$). On ne mettait pas en évidence de différence en terme de survenue de sepsis entre les 2 groupes.

Analyse de la morbi-mortalité à 12 mois

Les traitements immunosuppresseurs administrés la première année sont présentés dans le tableau IV. Les dosages du tacrolimus et de la ciclosporine en mg/kg/jour de la TH jusqu'à M12 sont présentés dans le tableau V. Lors de l'induction immunosuppressive, dans le groupe préemptif, on notait l'emploi de l'ATG (immunoglobulines polyclonales anti lymphocytaire) chez 1 patient (9%) et pour 5 patients (30%) dans le groupe non préemptif ($p=ns$). Le basiliximab était utilisé chez 10 patients (91%) dans le premier groupe et 12 (70%) dans le second groupe ($p=ns$). Une majorité des patients (12/17 soit 71%) du groupe non préemptif bénéficiait d'une posologie de $1\times 2\text{g/jr}$ de mycophenolate mofetil contre 46% (5/11 patients) dans le

groupe préemptif ($p= ns$). Les inhibiteurs de la calcineurine comportaient le tacrolimus et la ciclosporine sans différence de répartition entre les 2 groupes. La posologie moyenne à la TH de ciclosporine était de 540 ± 330 mg/jr et de $7\pm 3,3$ mg/jr pour le tacrolimus.

Les événements immunologiques et infectieux avec la réactivation ou primo-infection CMV sont présentés dans le tableau VI. Dans le groupe préemptif, on notait 3 épisodes de rejet aigu pour le rein (27,3%) contre 1 épisode (5,9%) dans le groupe non préemptif ($p=ns$).

Un patient (9%) présentait un rejet humoral rénal dans le groupe préemptif et 2 patients (12%) dans le groupe dialysé ($p=ns$). Au niveau hépatique, il n'y a eu aucun événement de rejet ni aigu ni chronique au cours de la première année de suivi. La réactivation ou primo-infection CMV à 12 mois était présente chez 4 patients sur 11 (36%) dans le groupe préemptif contre 11 patients sur 17 (65%) dans le groupe non préemptif ($p=ns$).

Analyse de la survie patient/greffon

La survie des patients sans perte de greffon (rénal et hépatique) était estimée à 1 an (Fig 2). Les données chiffrées sont présentées dans le tableau VII. La survie sans perte de greffon était de $90\pm 8\%$ dans le groupe préemptif et $88\pm 8\%$ dans le groupe non préemptif ($p=ns$). Un décès était enregistré dans le groupe préemptif et 2 décès dont 1 avec perte du greffon rénal dans le groupe non préemptif. Sur le versant hépatique, on ne déplorait pas de perte de greffon dans les deux groupes.

Description des 3 décès : Un patient a présenté un sepsis associé à des troubles de la conscience à J25. Le TDM cérébral mettait en évidence des abcès cérébraux avec lésions ischémiques et un aspect d'angéite infectieuse. Sur le plan pulmonaire une aspergillose était confirmée sur les données du LBA. Le patient est décédé d'un engagement cérébral à J38. Le contexte était celui d'une re-transplantation hépatique sur un rejet associé à une néphropathie aux anti-calcineurines.

Un patient a présenté un sepsis avec détresse respiratoire sur PFLA à J2. L'évolution a été marquée par un choc septique lié à une bactériémie à *Pseudomonas Aeruginosa* multi-résistant et à *Entérocoque Faecium* conduisant au décès à J5. L'indication de greffe était celle d'une re-transplantation hépatique sur

rejet associé à une néphropathie d'origine multifactorielle (néphrotoxicité aux anti calcineurines, néphropathie glomérulaire à IgA).

Le troisième patient a présenté une péritonite abcédée au niveau de la loge du greffon rénal. Par la suite, le patient n'a jamais repris de diurèse efficace faisant reprendre la dialyse. Le patient a été explanté de son greffon rénal. Le patient est décédé à J305 de cause indéterminée.

Analyse de la reprise de la fonction rénale

Dans le groupe préemptif, la dialyse post opératoire a été nécessaire dans 18% des cas et dans le groupe non préemptif, elle l'était dans 29% des cas ($p=ns$). Dans le groupe préemptif, 2 patients sur 11 (18%) ne reprenaient pas une diurèse efficace à M1. Dans le groupe non préemptif, 2 malades sur 17 (12%) avaient une non reprise de fonction rénale ($p=ns$). La durée de reprise de diurèse était de 36 jours pour le premier groupe contre 26 jours dans l'autre avec une absence de différence ($p=ns$). Tous ces éléments sont présentés dans le tableau VIII.

A 3, 6 et 12 mois, l'eDFG moyen n'était pas différent entre les 2 groupes (*Fig 3*). Nous avons analysé au sein de chaque groupe la cinétique d'évolution du eDFG patient par patient par un test apparié. Ainsi, dans le groupe non préemptif, l'eDFG augmentait significativement entre la greffe et M3 puis présentait un plateau entre M3 et M6 maintenu jusque M12. En revanche, dans le groupe préemptif, l'eDFG augmentait significativement entre la greffe et M3 puis présentait un plateau entre M3 et M6 pour diminuer significativement entre M6 et M12 (tableau IXa/b).

Tableau I : Caractéristiques clinico-biologiques des patients

Caractéristiques	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	<i>p</i>
Age (ans)	54,4±9	51,3±10	NS
Sexe	2F/9H	7F/10H	NS
IMC (kg/m ²)	25,4±3,7	23,4±4,5	NS
CHILD TH A/B/C	2/7/2	7/7/3	NS
Re-transplantation	1/11	4/17	NS
Bilirubine totale (mg/L)	16,9±13	26,4±33	NS
TP (%)	70,3±17	71,3±23	NS
Albumine (g/L)	35±3,5	33,1+/-5	NS
MELD moyen TH	20,2±6,3	25,2±6,3	0,057
MELD médian TH	18 (IC95% :14-26)	25 (IC95% :20-28)	0,0042
Créatinine (mg/l)	25,3±9	50,9±29	0,009
DFG (mL /min CDK EPI)	34,8±10	19,3±16	0,009
CMV			
D/R -/-	18,2%	17,6%	NS
D/R -/+	45,3%	35,23%	NS
D/R +/-	27,3%	29,4%	NS
D/R +/+	29,1%	17,6%	NS
Groupe	A/B/O		
	5/0/6	7/4/6	NS

Tableau IIa/IIb : Etiologies des hépatopathies/néphropathies des transplantés foie/rein

Diagnostic hépatique	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)
Alcool*	7 (64%)	5 (29%)
CHC	2 (18%)	3 (18%)
Viral	1 (9%)	3 (17%)
Re-transplantation	1 (9%)	4 (24%)
Indéterminé	0 (0%)	2 (12%)

* préemptif versus non préemptif pour variable alcool $p=0.007$

NS pour la comparaison étiologie en 5 catégories

Diagnostic rénal*	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)
Glomérulaire/IgA	5 (45%)	9 (53%)
Diabétique	1 (10%)	2 (12%)
Vasculaire	2 (18%)	1 (6%)
Tubulo-interstitiel	2 (18%)	1 (6%)
Syndrome de jonction	1 (9%)	0 (0%)
Toxicité médicamenteuse	0 (0%)	2 (12%)
Autre	0 (0%)	2 (11%)

* NS pour la comparaison étiologie entre les différentes catégories

Tableau III : Données opératoires/complications post-opératoires

Données opératoires	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	<i>p</i>
Ischémie froide Foie (min)	619+/-158	543+/-130	NS
Ischémie froide Rein (min)	945+/-184	953+/-237	NS
Ischémie Totale Rein (min)	1033+/-198	1049+/-234	NS
Nombre de CGR	7,5+/-5	8,9+/-4,5	NS
Nombre de CPA	1,4+/-1,2	1+/-0,2	NS
Reprise chirurgicale	4/11 (36%)	7/17 (41%)	NS
Moyenne de durée de séjour (jours)	23,8+/-16,7	32+/-12	NS
Durée de séjour médiane (jours)	19 (IC 95%: 16-30)	30 (IC 95%: 25-35)	0,003
Sepsis clinique	4/11 (36%)	8/17 (47%)	NS

Tableau IV : Caractéristiques de l'immunosuppression

Induction	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	Total	p
ATG	1/11 (9%)	5 (30%)	6	NS
Simulect	10/11 (91%)	12 (70%)	22	NS
MPA TH (dose initiale cellcept)				
1g/jr	2 (18%)	1 (6%)	3	NS
1,5g/jr	4 (36%)	4 (23%)	8	NS
2g/jr	5 (46%)	12 (71%)	17	NS
CNI TH				
Tacrolimus	6 (55%)	10 (59%)	16	NS
Ciclosporine	4 (36%)	7 (41%)	11	NS
Pas de CNI	1 (9%)	0 (0%)	1	NS
Dose moyenne TH (ciclosporine) (mg/jr)	637+/-420	485+/-296	540+/-330	NS
Dose moyenne TH (tacrolimus) (mg/jr)	7,2+/-2,6	7,7+/-3,16	7+/-3,3	NS

Tableau V : dosage des immunosuppresseurs de la TH à M12

	Immunosuppresseur (mg/kg/jour)	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	<i>p</i>
TH	Tacrolimus	0,12	0,13	NS
	Ciclosporine	6,9	7	NS
M3	Tacrolimus	0,12	0,15	NS
	Ciclosporine	2,5	4,4	0,049
M6	Tacrolimus	0,11	0,14	NS
	Ciclosporine	2,4	3,7	NS
M12	Tacrolimus	0,08	0,12	NS
	Ciclosporine	2,2	4,7	NS

Tableau VI : Morbidité à M12 post-greffe

Morbimortalité à M12	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	<i>p</i>
Réactivation CMV M12	4/11 (36%)	11/17 (65%)	NS
Rejet aigu (rein)	3/11 (27,3%)	1/17 (5,9%)	NS
Rejet chronique (rein)	1/11 (9%)	2/17 (12%)	NS
Rejet aigu (foie)	0/11 (0%)	0/17 (0%)	NS
Rejet chronique (foie)	0/11 (0%)	0/17 (0%)	NS

Tableau VII: Survie patient/greffon à M12

Survie greffon/patient à 1 an	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	<i>p</i>
Perte de greffon rénal M12	0/10 (0%)	1/16 (6%)	NS
Perte de greffon hépatique M12	0/11 (0%)	0/17 (0%)	NS
Décès M12	1/11 (9%)	2/17 (12%)	NS

Tableau VIII : Reprise de la fonction rénale

Reprise de fonction rénale	Préemptif (n=11)	Non préemptif (n=17)	<i>p</i>
Dialyse post opératoire			
OUI	2/11 (18%)	5/17 (29 %)	NS
NON	9/11 (82%)	12/17 (71%)	NS
Non reprise M1	2/11 (18%)	2/17 (12%)	NS
Durée de reprise de diurèse (jours)	36+/-107	26+/-87	NS
eDFG M3	66,3+/-21	61+/-21	NS
eDFG M6	63,1+/-18	62+/-25	NS
eDFG M12	56+/-12	60+/-22	NS

Tableau IXa/IXb : Evolution de l'eDFG de la TH à M12

	Préemptif (n=11)		<i>p</i>
eDFG TH-M3	36,1+/-9	66,3+/-21	0,005
eDFG M3-M6	66,3+/-21	63,1+/-18	NS
eDFG M6-M12	63,1+/-18	56+/-12	0,002
eDFG M3-M12	66,3+/-21	56+/-12	0,0037

	Non préemptif (n=17)		<i>p</i>
eDFG TH-M3	17,5+/-15	61+/-21	<0,0001
eDFG M3-M6	61+/-21	62+/-25	NS
eDFG M6-M12	62+/-25	60+/-22	NS
eDFG M3-M12	61+/-21	60+/-22	NS

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

Balance bénéfique/risque de la greffe préemptive ?

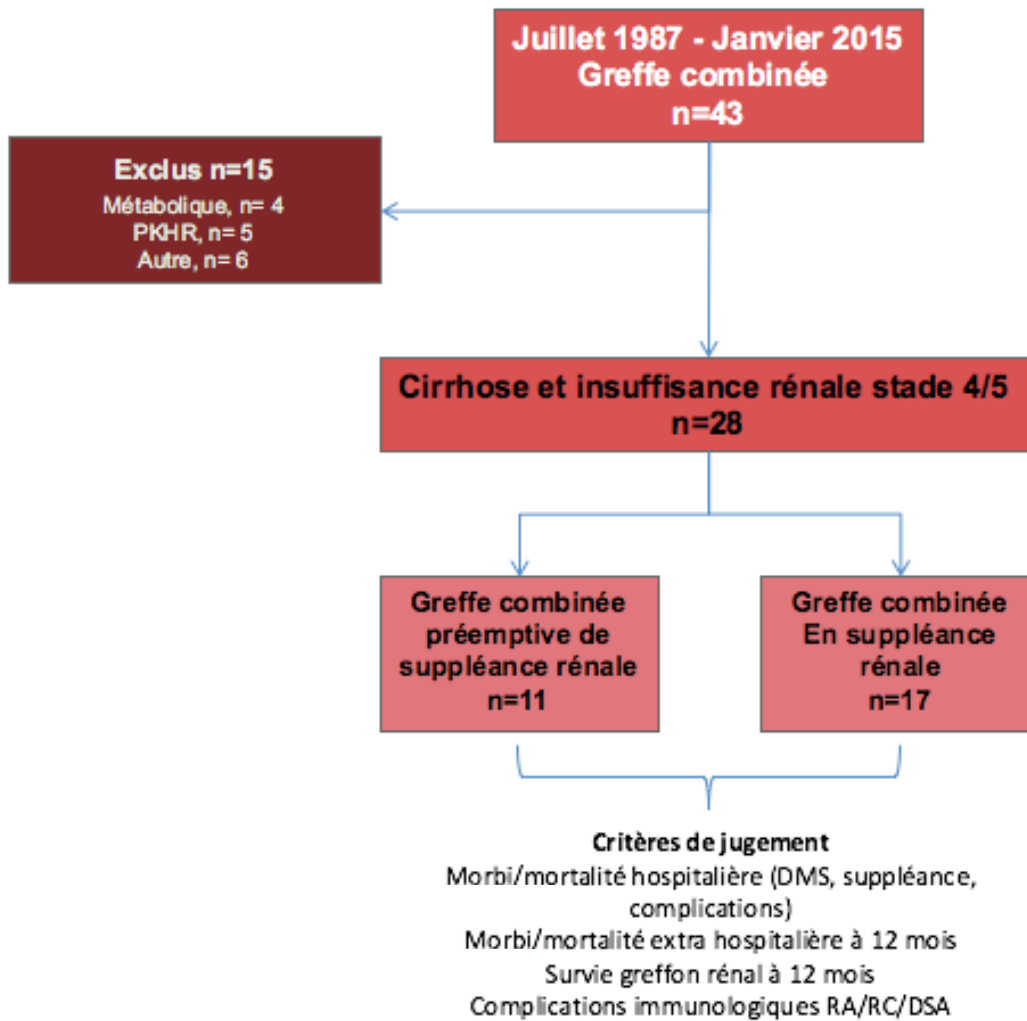


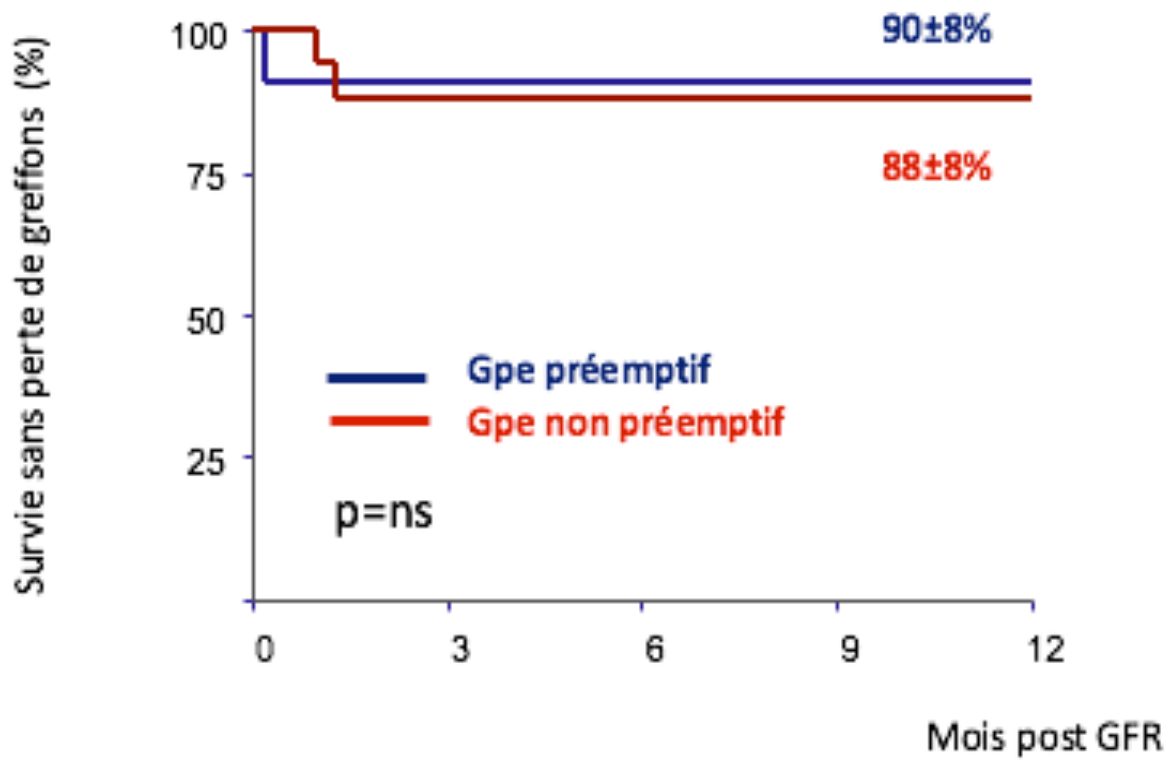
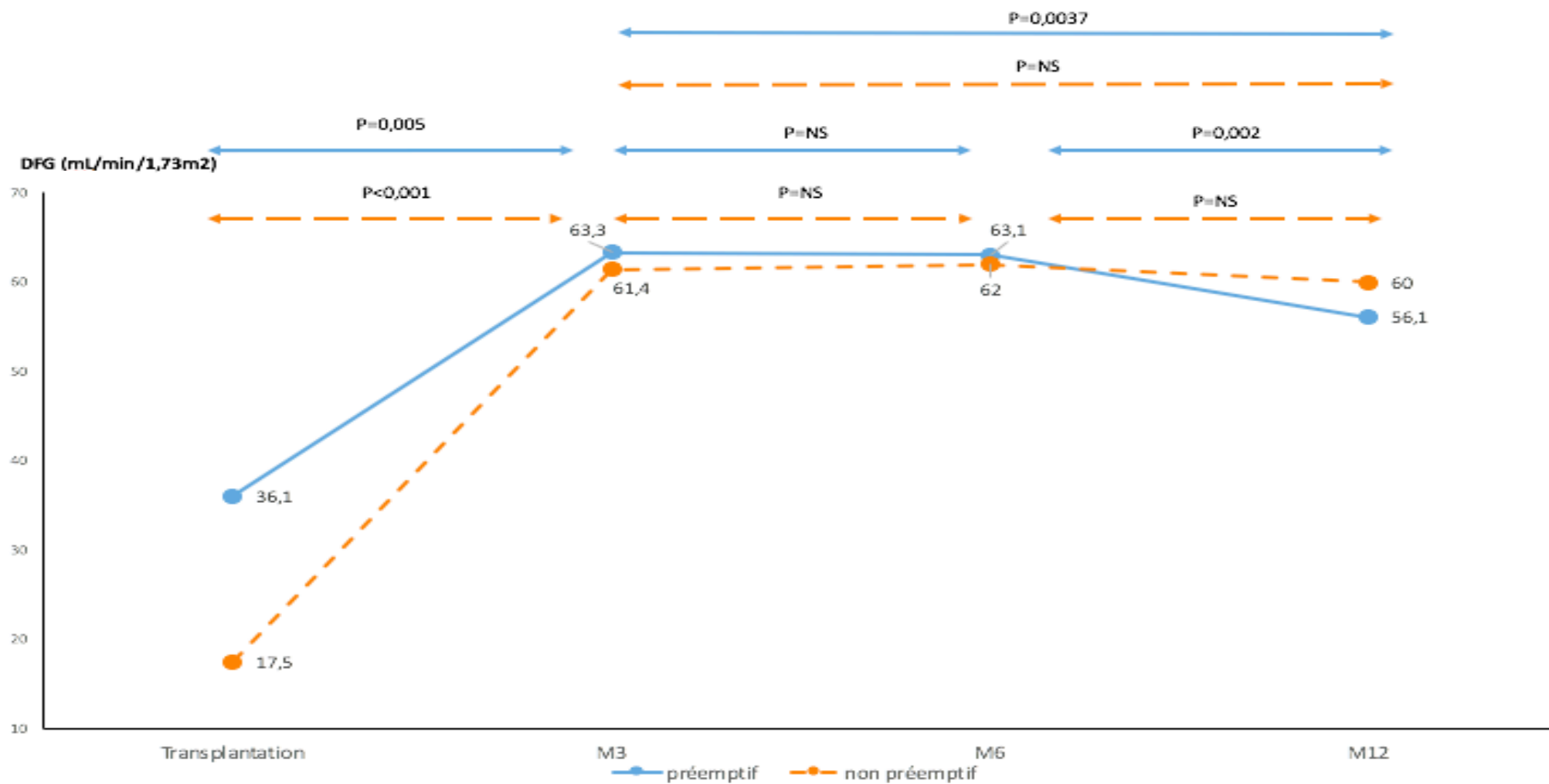
Figure 2 : Survie sans perte de greffons à 12 mois

Figure 3 : Cinétique d'évolution de l' eDFG (selon CKD EPI) de la TH à M12



DISCUSSION

Les principaux résultats de notre étude incluant 28 patients transplantés foie-rein dans un contexte de cirrhose et d'insuffisance rénale chronique sont les suivants : 1) les principales caractéristiques des patients des 2 groupes étaient similaires excepté pour les paramètres biologiques rénaux (eDFG, créatinine), 2) la morbi-mortalité per- et post-opératoire et la survie patient et greffon à 1 an étaient identiques entre les 2 groupes, 3) Après restauration de la fonction rénale jusque M6 dans les 2 groupes, l'eDFG diminuait significativement dans le groupe préemptif entre M6 et M12.

L'objectif principal de ce travail était de rechercher un bénéfice clinique de la GFR préemptive par rapport à la GFR après période de suppléance rénale comme constatée dans la greffe rénale isolée. En effet, la dialyse pré-greffe a été identifiée comme facteur prédictif indépendant de complications post-opératoires liées à l'atteinte vasculaire chez les patients greffés rénaux isolés (5,7,8). Il est important de noter qu'environ 1/3 des greffes rénales préemptives sont réalisées avec un donneur vivant apparenté limitant les phénomènes d'ischémie-reperfusion (9,10).

Afin d'éviter des biais de recrutement liés au caractère très hétérogène des étiologies conduisant à la GFR, nous n'avons inclus que les patients cirrhotiques avec ou sans suppléance rénale pré-greffe en excluant les étiologies métaboliques et kystiques. Notre effectif dans les 2 groupes n'a pas permis de faire un appariement de type cas-témoins mais l'analyse statistique met en évidence l'absence de différence entre les principales variables cliniques. La seule différence attendue concernait la fonction rénale (eDFG, créatinine) et le score de MELD qui intègre le taux de créatinine (11).

Contrairement à notre hypothèse, on ne mettait pas en évidence de différence en terme de morbi-mortalité entre les deux groupes. Le fait d'associer un foie à une greffe rénale qu'elle soit préemptive ou non, réduit ou annule vraisemblablement le bénéfice éventuel attendu du caractère préemptif de la greffe rénale. Jusqu'à présent il n'existait pas dans la littérature de comparaison directe des deux modalités de GFR. En revanche des travaux ont identifiés chez des patients insuffisants rénaux

chroniques non dialysés, l'absence de bénéfice en termes de survie de la GFR par rapport à une TH isolée (12,13) soulevant la justification même de l'approche GFR préemptive en cas d'hépatopathie et d'insuffisance rénale. Les données sont en revanche très claires pour le groupe de patients dialysés et atteints d'hépatopathie qui tirent un bénéfice de survie avec la GFR par rapport à la TH isolée. La difficulté pour tirer des conclusions de ces études est que le statut hépatique n'est pas clairement toujours précisé et il est vraisemblable qu'une fraction significative de la population ne soit en fait pas porteuse d'une cirrhose mais d'autres hépatopathies qui sont des indications de TH (1,4,12,14,15).

Une autre difficulté est représentée par l'absence de consensus sur le niveau d'eDFG conduisant à une indication de GFR préemptive (2,12,14,16–20). Dans notre série l'eDFG pré-greffe était de 34 ± 10 mL/min dans ce groupe et tous les patients n'ont pas bénéficié d'une biopsie rénale dans un contexte de cirrhose avec thrombopénie, insuffisance hépatocellulaire et/ou ascite (21,22). L'hétérogénéité des eDFG dans le groupe préemptif rénal rend la comparaison de la morbi-mortalité complexe (23–26). Cependant, on note une petite tendance en faveur de la stratégie préemptive sur la durée médiane de séjour.

La cinétique d'évolution de l'eDFG la première année montre un bénéfice dans les deux groupes comme attendu. L'eDFG montre une stagnation de ce bénéfice entre M3 et M6 dans les deux cas. En revanche, de façon surprenante, au sein du groupe préemptif, la cinétique évolutive de l'eDFG est en faveur d'une perte de fonctionnement du greffon rénal entre M6 et M12 alors que ce phénomène n'est pas observé dans le groupe non préemptif

En terme d'utilisation rationnelle de greffons rénaux et donc sur le plan éthique et économique, la GFR pose des questions devant l'absence de bénéfice en terme de survie dans la stratégie préemptive. En effet, l'absence de critères consensuels dans l'indication de greffe combinée entraîne une inégalité d'accès au greffon en fonction de la politique de centre. Une modification de la politique de la GFR pourrait permettre de réattribuer des greffons rénaux aux insuffisants rénaux chroniques terminaux sans altérer le pronostic des patients cirrhotiques insuffisants rénaux chroniques peu évolutifs ou même pouvant restaurer leur fonction rénale en post-TH isolée(27,28).

CONCLUSION

Notre travail visait à comparer la stratégie préemptive/non préemptive dans un contexte de greffe combinée foie/rein chez des patients cirrhotiques. Le caractère préemptif ne semble pas apporter de bénéfice sur la morbi-mortalité post-transplantation. Ce constat pourrait faire revoir la politique d'allocation des greffons en particulier concernant l'adjonction d'un greffon rénal chez les cirrhotiques présentant une défaillance rénale chronique sans suppléance rénale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 Nov;12(11):2901–8.
2. Pillebout E, Nochy D, Hill G, Conti F, Antoine C, Calmus Y, et al. Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 May;5(5):1120–9.
3. Martin EF, Huang J, Xiang Q, Klein JP, Bajaj J, Saeian K. Recipient survival and graft survival are not diminished by simultaneous liver-kidney transplantation: an analysis of the united network for organ sharing database. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2012 Aug;18(8):914–29.
4. Aguilera V, Ferrer I, Berenguer M, Rivera J, Rubín Á, Moya Á, et al. Comparison of results of combined liver-kidney transplantation vs. isolated liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2013 Apr;12(2):274–81.
5. Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. *Transplant Proc*. 2009 Feb;41(1):117–20.
6. Fong T-L, Khemichian S, Shah T, Hutchinson IV, Cho YW. Combined liver-kidney transplantation is preferable to liver transplant alone for cirrhotic patients with renal failure. *Transplantation*. 2012 Aug 27;94(4):411–6.
7. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation: has it come of age? *Néphrologie Thérapeutique*. 2012 Nov;8(6):428–32.
8. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatol Baltim Md*. 2002 May;35(5):1179–85.
9. Tennankore KK, Kim SJ, Alwayn IPJ, Kiberd BA. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2016 Mar;89(3):648–58.
10. Malho A, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Almeida M, et al. Advantages of kidney transplant precocity in graft long-term survival. *Transplant Proc*. 2012 Oct;44(8):2344–7.
11. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2012 Nov;57(5):1135–40.
12. Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A, Shah N, Argo CK, Berg C, et al. Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the MELD era. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2009 Sep;22(9):876–83.
13. Hmoud B, Kuo Y-F, Wiesner RH, Singal AK. Outcomes of liver transplantation alone after listing for simultaneous kidney: comparison to simultaneous liver kidney transplantation. *Transplantation*. 2015 Apr;99(4):823–8.
14. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2002 Mar;8(3):193–211.
15. Mindikoglu AL, Raufman JP, Seliger SL, Howell CD, Magder LS. Simultaneous

- liver-kidney versus liver transplantation alone in patients with end-stage liver disease and kidney dysfunction not on dialysis. *Transplant Proc.* 2011 Sep;43(7):2669–77.
16. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 28;18(24):3035–49.
17. Tan HK, Marquez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant Type 2 Hepatorenal Syndrome Is Associated With Persistently Impaired Renal Function After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2015 Jul;99(7):1441–6.
18. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, et al. Simultaneous Liver-Kidney Allocation Policy: A Proposal to Optimize Appropriate Utilization of Scarce Resources. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2016 Mar;16(3):758–66.
19. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008 Nov;8(11):2243–51.
20. Nadim MK, Davis CL, Sung R, Kellum JA, Genyk YS. Simultaneous liver-kidney transplantation: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2012 Nov;12(11):3119–27.
21. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Apr;52(4):605–13.
22. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2012 May;18(5):539–48.
23. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 May;63(5):820–34.
24. Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, Riley DJ, Lee S, Pergola PE. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2003 Dec;42(6):1169–76.
25. Proulx NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2005 Aug;20(8):1617–22.
26. O’Riordan A, Donaldson N, Cairns H, Wendon J, O’Grady JG, Heaton N, et al. Risk score predicting decline in renal function postliver transplant: role in patient selection for combined liver kidney transplantation. *Transplantation.* 2010 Jun 15;89(11):1378–84.
27. Puri V, Eason J. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2015;2(4):297–302.
28. Chang Y, Gallon L, Shetty K, Chang Y, Jay C, Levitsky J, et al. Simulation modeling of the impact of proposed new simultaneous liver and kidney transplantation policies. *Transplantation.* 2015 Feb;99(2):424–30.

AUTEUR : Nom : PEREZ

Prénom : Sébastien

Date de Soutenance : 27 juin 2016

Titre de la Thèse : Comparaison de la morbi-mortalité après transplantation combinée foie-rein préemptive versus non préemptive

Thèse - Médecine – Lille 2016

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Gastro-Entérologie et Hépatologie

Mots-clés : transplantation foie-rein, préemptive, non préemptive, morbi/mortalité, bénéfice

Résumé :

Contexte : La transplantation combinée foie-rein (GFR) est indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale devant bénéficier d'une transplantation hépatique. La transplantation rénale préemptive (avant dialyse) est associée à une amélioration de la survie du greffon et du malade en comparaison du cadre non préemptif. La GFR préemptive pourrait apporter des avantages : diminuer la morbi-mortalité liée à la dialyse, le risque de rejet, améliorer la qualité de vie. Aucune donnée n'est disponible concernant l'intérêt de la GFR préemptive.

Objectif : Comparer les caractéristiques des patients, la morbi-mortalité per-, post-opératoire et la survie malade/greffon (rénal et hépatique) pour les deux stratégies.

Méthode : Les patients étaient transplantés combinés foie-rein entre 01/01/1987 et 15/12/2014 et devaient être porteurs d'une cirrhose et d'une néphropathie chronique. Les variables étaient recueillies de façon rétrospective. Les deux groupes (préemptif et non préemptif) étaient comparés sur leurs caractéristiques à la transplantation, sur les éléments per- et post-opératoires. La survie sans perte du greffon rénale était étudiée à 1 an.

Résultats : L'étude incluait 28 patients transplantés foie-rein repartis en deux groupes dont 11 patients pré-emptifs et 17 non pré-emptifs. Les principales caractéristiques des patients des 2 groupes étaient similaires excepté pour les paramètres biologiques rénaux (eDFG, créatinine). La morbi-mortalité per- et post-opératoire et la survie patient et greffon à 1 an étaient identiques dans les 2 groupes. Après restauration de la fonction rénale jusque M6 dans les 2 groupes, l'eDFG diminuait significativement dans le groupe préemptif entre M6 et M12.

Conclusion : Dans notre étude, le caractère préemptif de la GFR n'apporte de bénéfice sur la morbi-mortalité post-transplantation. Ce constat pourrait faire revoir la politique d'allocation des greffons en particulier concernant l'adjonction d'un greffon rénal chez les cirrhotiques présentant une défaillance rénale chronique sans suppléance rénale.

Composition du Jury :

Président : Pr Noël Christian

Asseseurs :

Pr Boleslawski Emmanuel/ Pr Dharancy Sébastien

Dr Canva Valérie/ Dr Lassailly Guillaume